

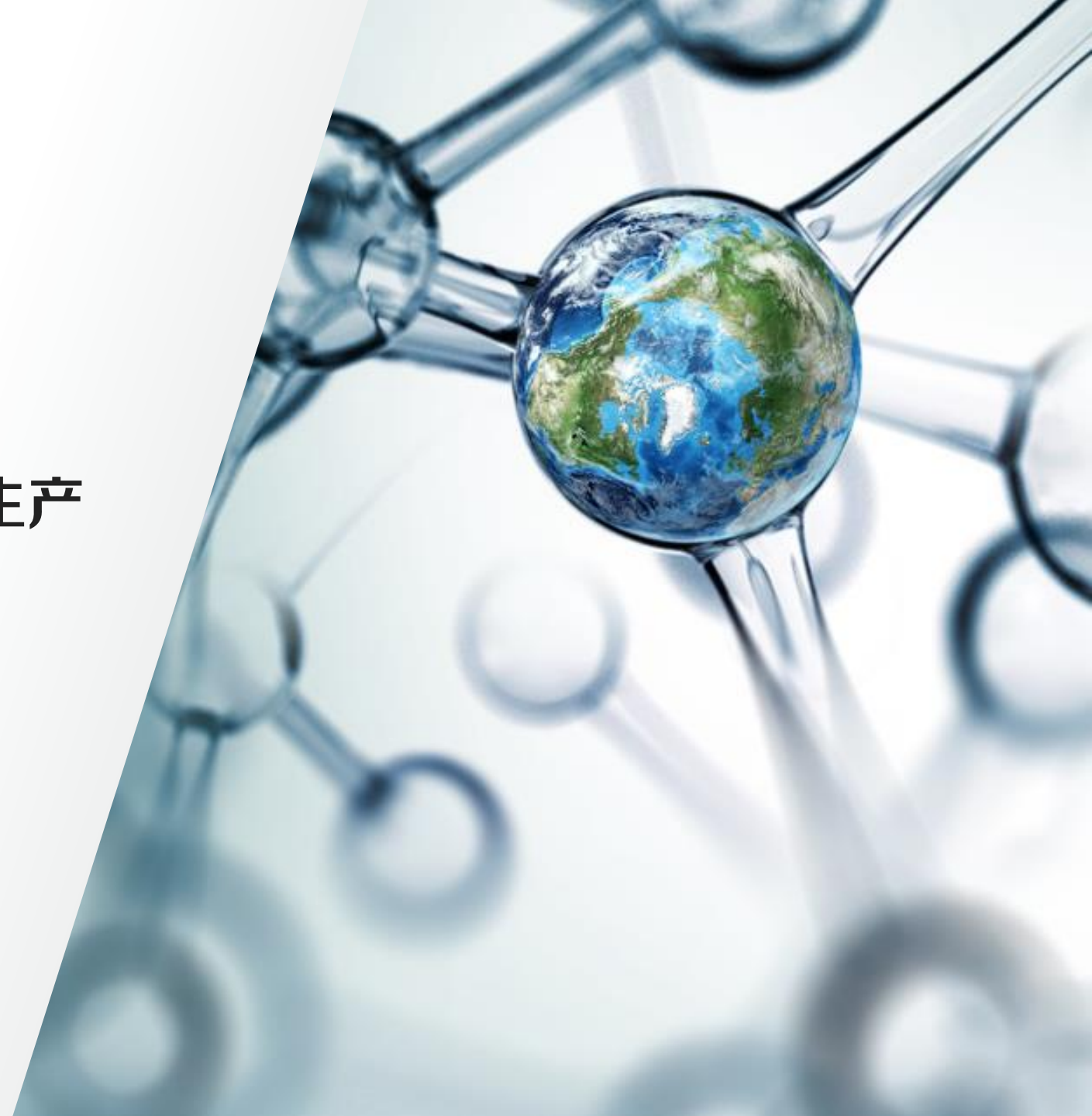
高活性药物从早期开发到商业化生产的控制策略

王新峰

全球 SME

赛默飞 Patheon™ 制药服务集团，科学技术部

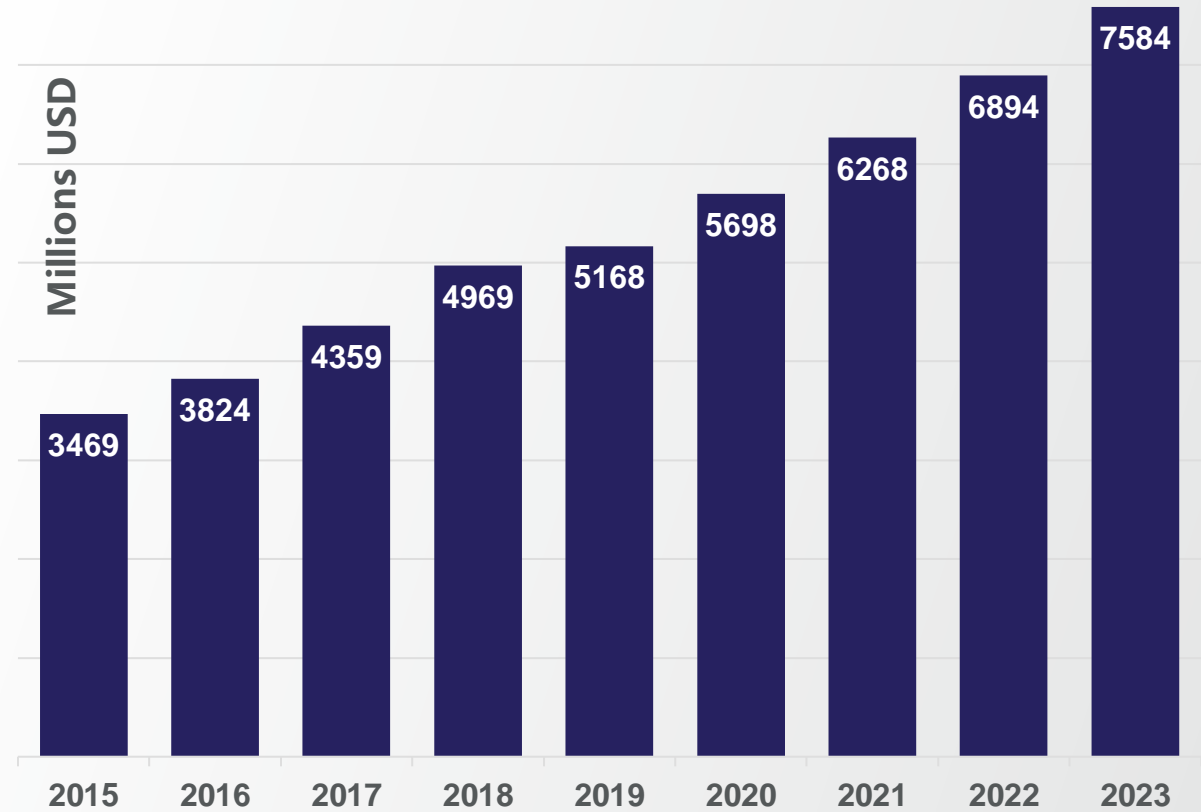
 The world leader in serving science



高活原料药的需求持续增长

- 高活性API需求快于整体小分子的增长速度(10% vs 6% CAGR)
- 高活性小分子原料药外包市场持续增长

高活性小分子原料药外包市场
CAGR 15-23: 10.2%



HPAPI 增长带来了挑战

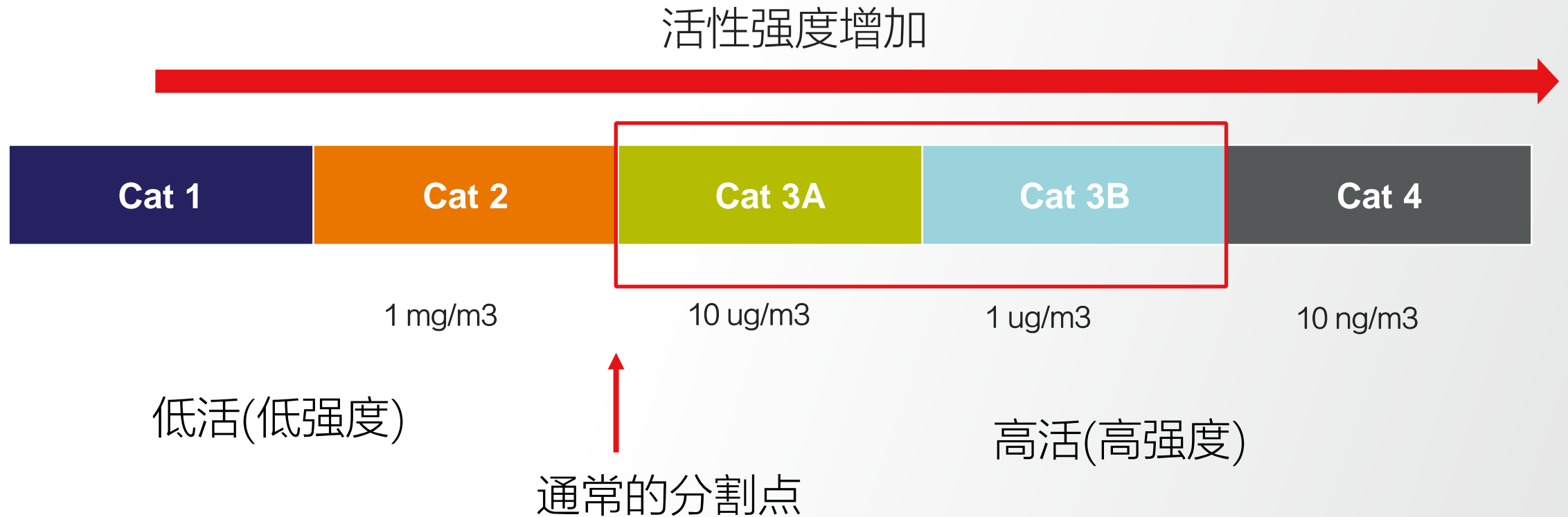
这对污染隔离控制行业意味着什么？

- 需求日益增长
- 大范围对现有生产设施的升级改造
- 现有污染隔离解决方案的改进

高活性化合物隔离控制策略

化合物毒性分类体系

- 赛默飞毒性分类系统中的分类/区间
- 每种毒性类别都有相应的职业暴露限值(OELs)范围区间:



项目过程中化合物毒性分类评估流程



化合物毒性分级过程

- 毒理学是对毒性的研究
- 所有化学品在达到一定剂量下都可能有毒
- 毒理学服务评估APIs原料药对操作人员安全和环境的潜在危害
- 我们遵循药物毒性分级/职业暴露的限度范围
 - 推断特定的危险水平
 - 对应安全空气浓度的范围
 - 用于确定安全处理措施
 - 作为一个科学研究项目
 - (包括系统搜索、数据的关键评价、同行审查)

职业暴露的等级

- 目前还没有一套针对制药行业的统一OEB体系
- 每个制药公司都有自己的系统(可能有不同的OEL范围)，但原理相似
- 客户定义为2类可能不等于赛默飞定义的2类
- 虽然客户可以提供客户定义的OEB，但所有的毒性特性都需要在赛默飞内部进行审查，以确定赛默飞的毒性类别

评估信息来源 (A)

- 在某些情况下，化合物毒性信息的最佳来源是我们的客户——他们通常对他们自己的特定药物有最多的知识和经验
- 如果只有MSDS或安全数据表通常不足以完成毒性分类评估
- 赛默飞EH&S客户问卷是一个有用的工具

这是客户和我们共同的利益

我们要求在初步分类时提供最新的毒性信息，以确保：

- 为项目正确的选择合适的工厂
- 不存在GMP/QA合规的问题
- 最准确的毒性类别是在一个及时的时间内被确定好，这样就确保未来不发生变化

化合物毒理信息来源列举

- 下面的毒性信息是理想的，虽然很少有 ...
 - 开发者手册
 - 化合物毒性总结报告
 - 完整和广泛的GHS合规安全数据表
 - 客户OEL和ADE/PDE文件
 - 客户/外部分类评估报告
- ...由于通常很少会发生，我们要求客户填写完整的EH&S问卷
- 一旦一个项目被授予赛默飞，我们要求客户尽可能完成EH&S客户问卷

评估信息来源 (B)

- 毒理数据库 (e.g., Rightanswerknowledge)
- 公开发表的论文 (e.g., PubMed)
- 参考书 (e.g., Goodman & Gilman)
- 以电子方式搜寻信誉良好的网站
- 来自监管机构的报告

化合物毒理学评估中关注的关键方面包括

- 作用机制、治疗适应症及治疗剂量
- 证据(低、中、高影响风险):
 - 基因毒性
 - 致癌性
 - 发育毒性
 - 生殖毒性
 - 过敏反映
 - 急毒
 - 长毒
- 剂量药效关系
- 客户或文献现有的OEL数值或OEB
- 确定任何潜在的GMP法规问题……行业正在远离!(例如:细胞毒素、 β -内酰胺抗生素、性激素等)

通用标准

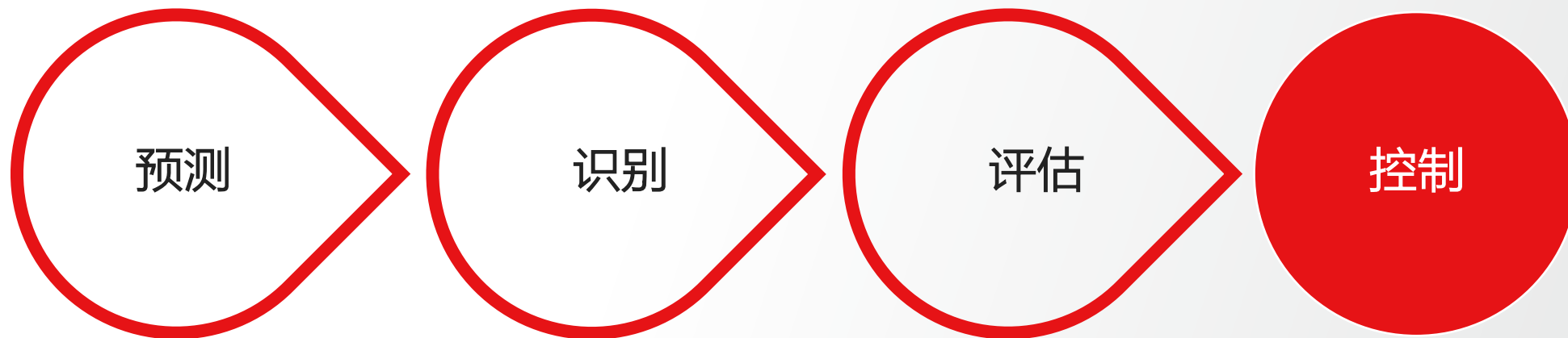
	CATEGORY 1	CATEGORY 2
化合物毒性 评价标准	<p>Category 1 物质具有下列全部或部分特性</p> <ul style="list-style-type: none">• 可逆的健康影响• 低药效学效力治疗剂量: >1000 mg/day• 没有致癌效果• 无基因毒性效应• 无发育毒性或致畸作用• 没有生殖毒性• 不是一个致敏剂• 刺激的• 低急性或慢性系统性影响• 良好的警告性质 <p>OEL > 1 mg/m³ (我们每天呼吸10立方米的空气)</p>	<p>Category 2 :物质具有下列全部或部分特性</p> <ul style="list-style-type: none">• 可逆的健康影响• 中等药效学效力, 治疗剂量: 10 - 1000 mg/day• 在工业相关剂量下没有致癌效应*• 基因毒性效应的不明确或不明确的证据*• *在工业相关剂量下没有发育毒性或致畸作用*• 工业相关剂量无生殖毒性*•)较弱或罕见的致敏剂(皮肤或呼吸道)• 腐蚀物• 中度至高度急性全身毒性, 如心脏或肝脏毒性• 可能需要适度的医疗干预(即不危及生命)• 缺乏警告性质 <p>OEL r范围从10 µg/m³ 到1 mg/m³</p> <p>*. *在动物身上进行毒理学研究的设计, 往往涉及暴露于明显高于工业环境中所存在的剂量, 从而产生名义上的影响风险。</p>

通用标准

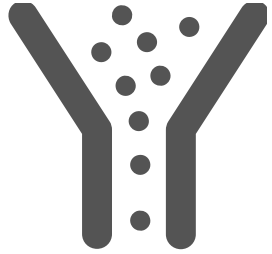
	CATEGORY 3A/3B	CATEGORY 4
Toxicity Criteria	<p>Category 3 (3A and 3B) :物质具有以下全部或部分特征:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>不可逆转的健康影响</u>• 高药理药效<ul style="list-style-type: none">• 治疗剂量• 3A: 1 – 10 mg/day• 3B: 10 µg/day – 1 mg/day• 致癌的• 遗传毒性• 发育毒性或致畸作用• 生殖毒性• 严重或频繁致敏• 严重的急性或慢性系统性影响• 可能需要立即进行医疗干预 <p>Category 3A 通常范围OELs : 1 µg/m³ to 10 µg/m³</p> <ul style="list-style-type: none">• Category 3A 是默认范围 <p>Category 3B substances通常范围OELs 10 ng/m³ to 1 µg/m³</p>	<p>Category 4物质具有以下全部或部分特征:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>不可逆转的健康影响</u>• 非常高的药理效力<ul style="list-style-type: none">• 治疗剂量 : < 10 µg/day• 高致癌的• 遗传毒性• 严重的发育毒性和/或致畸作用• 严重的生殖毒性• 严重的急性或慢性系统性影响• 严重或频繁致敏• 需要立即进行医疗干预• 在极低剂量下(即产生<10 ng/m³的OELs), 对敏感亚群的毒性作用程度或严重程度增加 <p>OEL < 10 ng/m³</p>

- 毒理学家需要进行专业判断来评估原料药的职业风险
- 当定义毒性类别时，进行彻底的毒性信息审查
- 隔离污染措施应按照毒性类别;随着毒性水平的提高，需要更严格的控制

- 管理体系
- 工业卫生和化学防护
- 合规和最佳实践
- 隔离控制体系



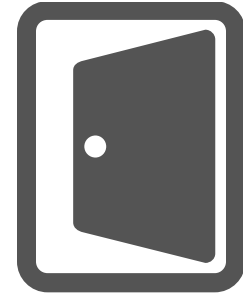
什么是隔离？



物料



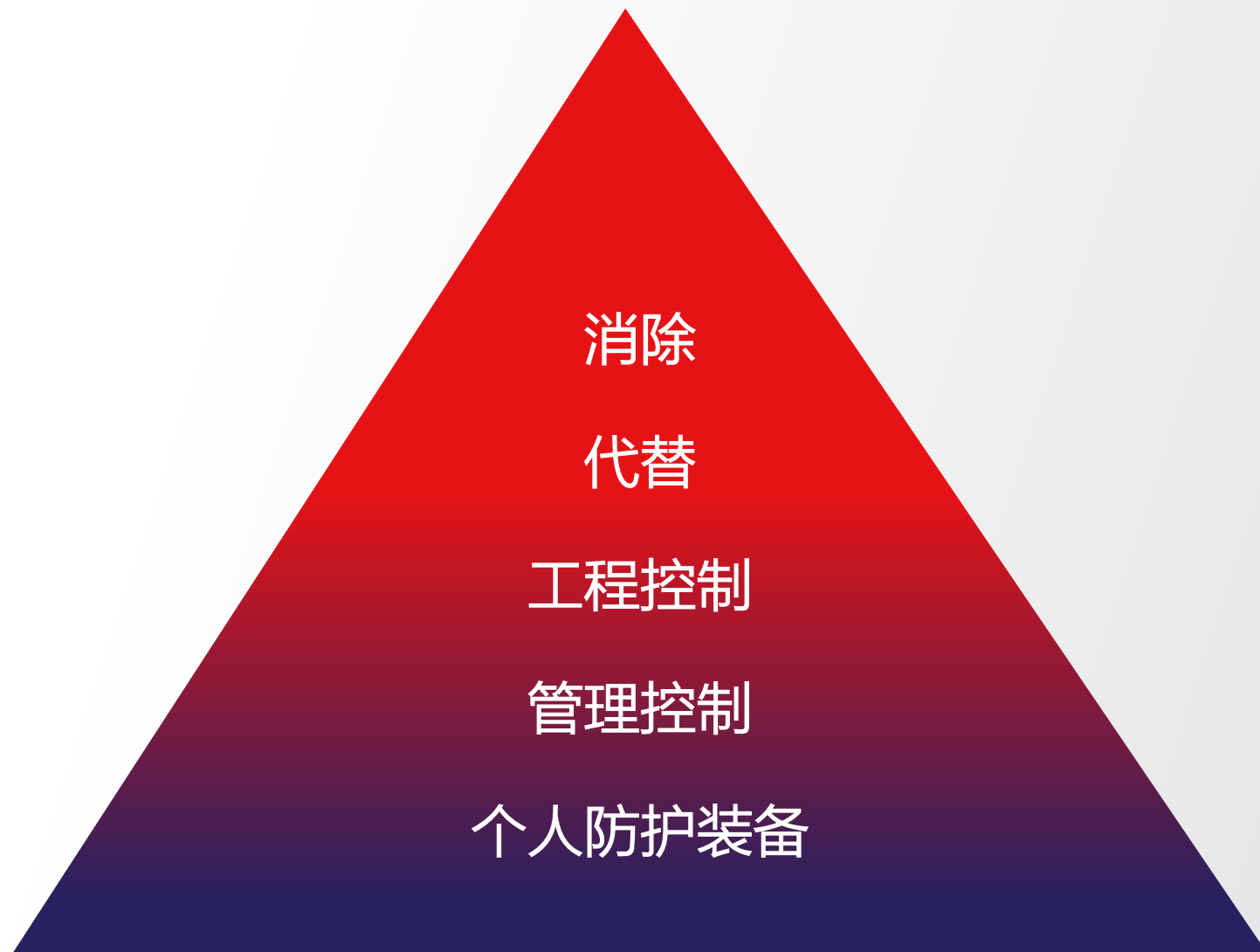
人员



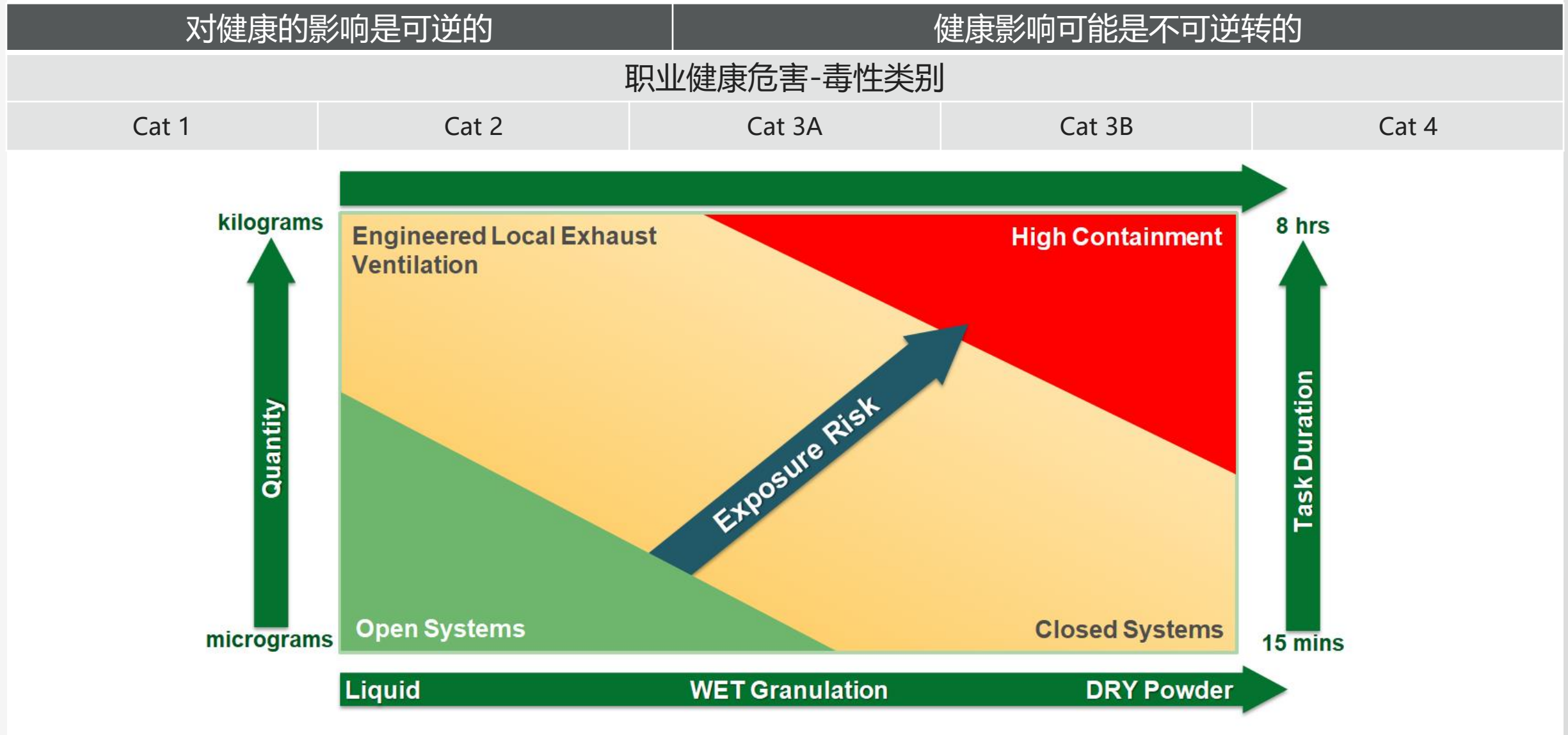
环境

通过风险管理确定控制层级

- 工程控制
 - 密闭工艺过程
 - 高密闭设备
 - 隔离器，高密闭放料袋
 - 重力卸料系统，真空传输
 - 换气
 - 粉体称量罩，局部排气
 - 二次控制措施
 - 区域内100%单通双高效空气微粒空气
 - 20+ 每小时换气次数
 - 对走廊负压
 - 缓冲区域(气闸，前厅)
 - 更衣、脱衣房间
 - 雾状喷淋



影响隔离控制策略选择的因素



个人防护装备

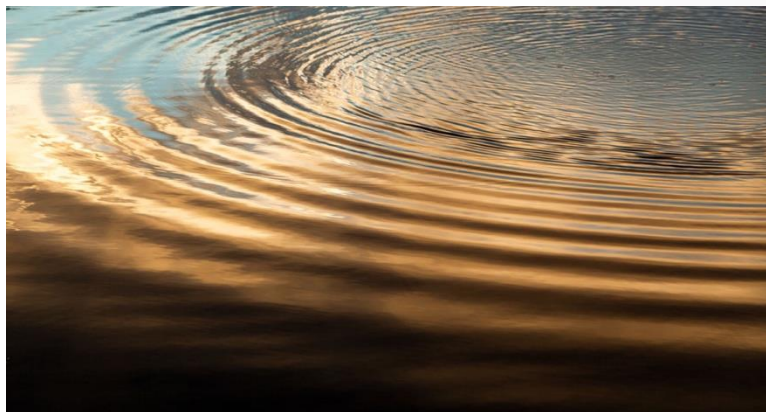
- 用作额外的保护
 - 呼吸器贴合测试和培训
 - N95口罩
 - 送风过滤式呼吸器 (PAPR)
- Tyvek 工作服
- Nitrile 手套
- 袖子覆盖
- 鞋套



负责高活性产品的环境管理



- 空气排放
 - 环保合规审批
 - 房间排气配备HEPA过滤



- 废水排放
 - 收集第一次冲洗水焚烧



- 危险废物
 - 废物发电
 - 固体和水的制药废料被送往焚烧
 - 粉碎
 - 非活性药物废物(标签、纸盒、说明书等)送去粉碎
 - 销毁证明

设施内交叉污染的途径

- 混药
- 残留
- 携带转移
 - 设施里人员和设备移动
- 空气夹带



设施设备产品分隔级别

Shared共用

- 共用的产品接触设备的相同生产区域内运行，并采用适当的清洗工艺
- 清洁验证和防污染研究支持
- 交叉污染的风险评估

Dedicated专用

- 使用房间/隔断或者设备产品接触区域分隔开来
- 生产模式专用式或通过连续批方式，但要使用适当的清洁/除污措施
- 清洁验证和隔离研究支持
- 交叉污染的风险评估

Isolated隔离

- 完全隔离
- 工厂在工厂或独立的建筑物中的工厂
- HVAC系统空调不能共享
- 通过风险评估共用低风险公用设施
- 对隔离区域所需的控制水平(气闸、压差梯级、物理安全、物质/人员流动)进行风险评估

根据产品风险需要：

- 风险不能通过操作或技术措施来控制
- 毒理学评价数据不支持可控风险
- 相关的残留限度不能通过验证的分析方法来确定

全球API (原料药) 小分子生产工厂

弗洛伦斯 West, USA

Phase I & II
Analytical development
Up to Cat 3a

格林维尔, USA

Phase I, II & III
Commercial supply
Analytical development
Up to Cat 4

L林兹, Austria

Phase I, II & III
Commercial supply
Analytical development
Up to Cat 3a

弗洛伦斯 East, USA

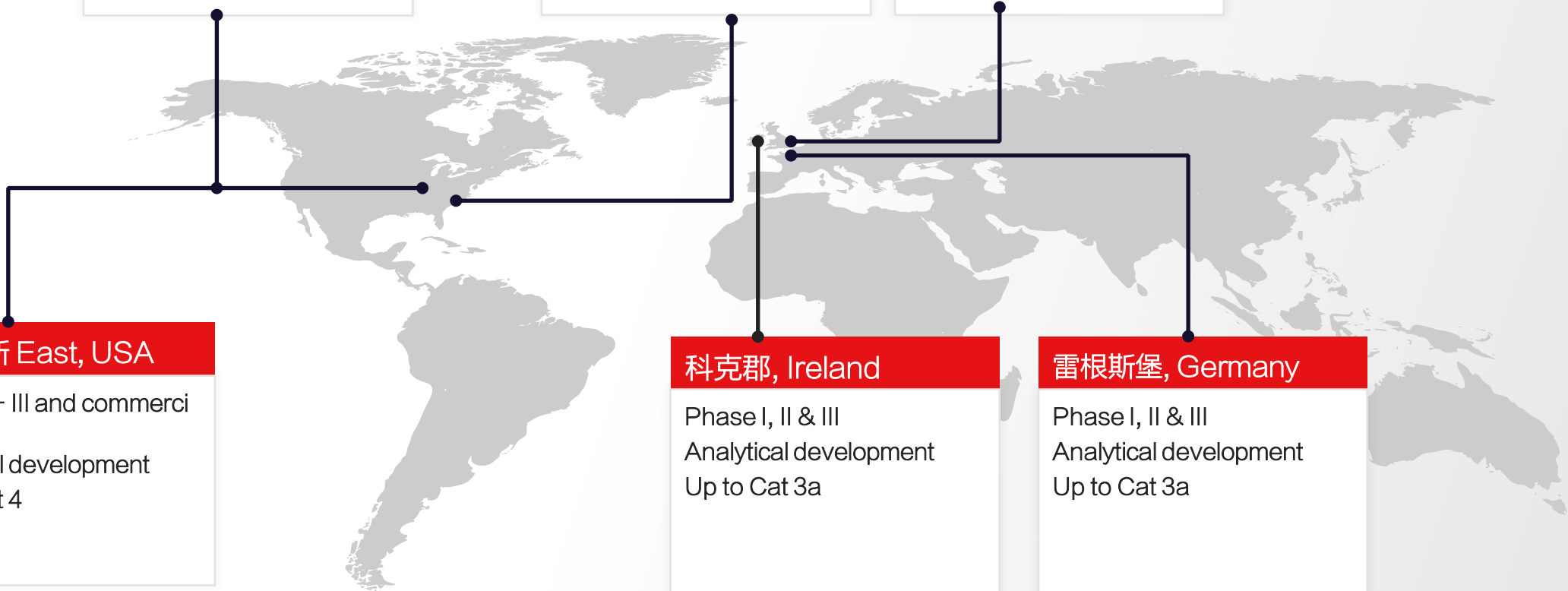
Phase I - III and commercial
Analytical development
Up to Cat 4

科克郡, Ireland

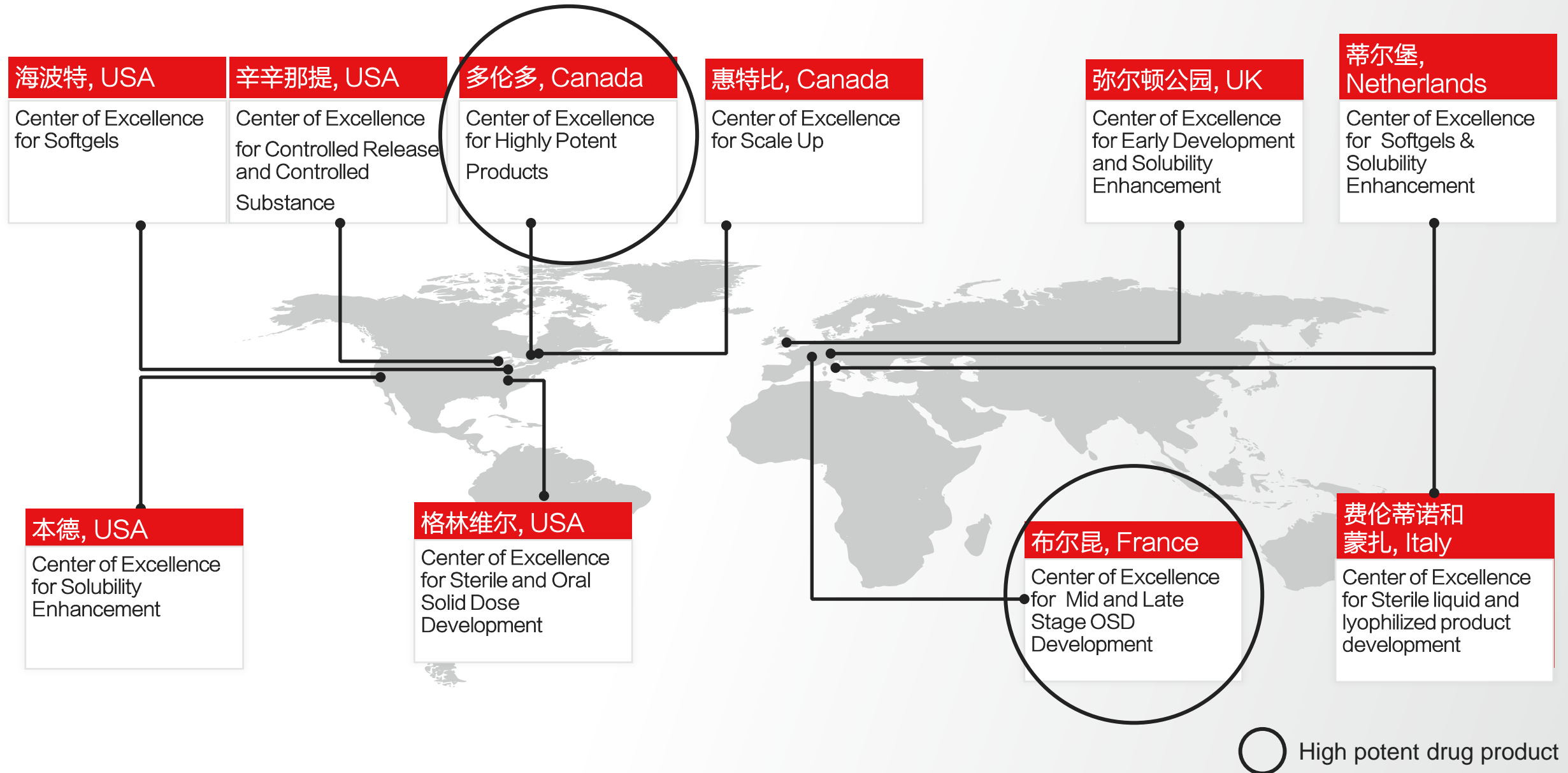
Phase I, II & III
Analytical development
Up to Cat 3a

雷根斯堡, Germany

Phase I, II & III
Analytical development
Up to Cat 3a



全球制剂生产工厂



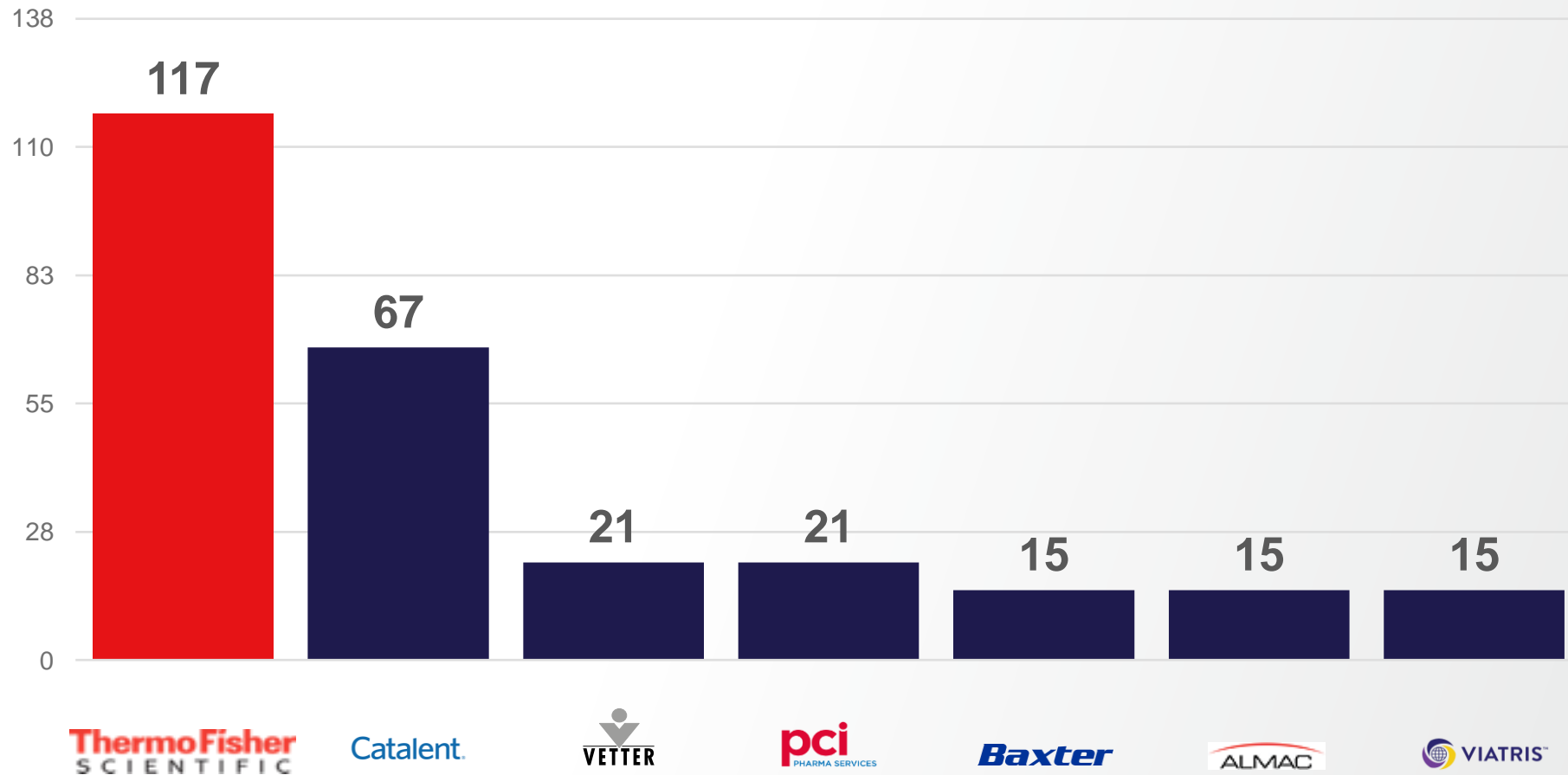
赛默飞 Patheon™ 制药服务集团介绍

关于赛默飞Patheon™制药服务 - 提供CDMO与临床物流服务



超过50年的CDMO专业与成功经验，加速您的分子项目上市

您更愿意选择哪个品牌助力您的分子药物开发项目？



Outsourced NDA-approved products 2011-2020*:

Source: PharmSource, A GlobalData Product, Trend Report – CMO Scorecard: Outsourcing of NDA Approvals and CMO Performance – 2021 Edition

*Data does not include NDA approvals for non-therapeutic drugs.

中国生物药原液和制剂生产的一站式服务

中国杭州工厂



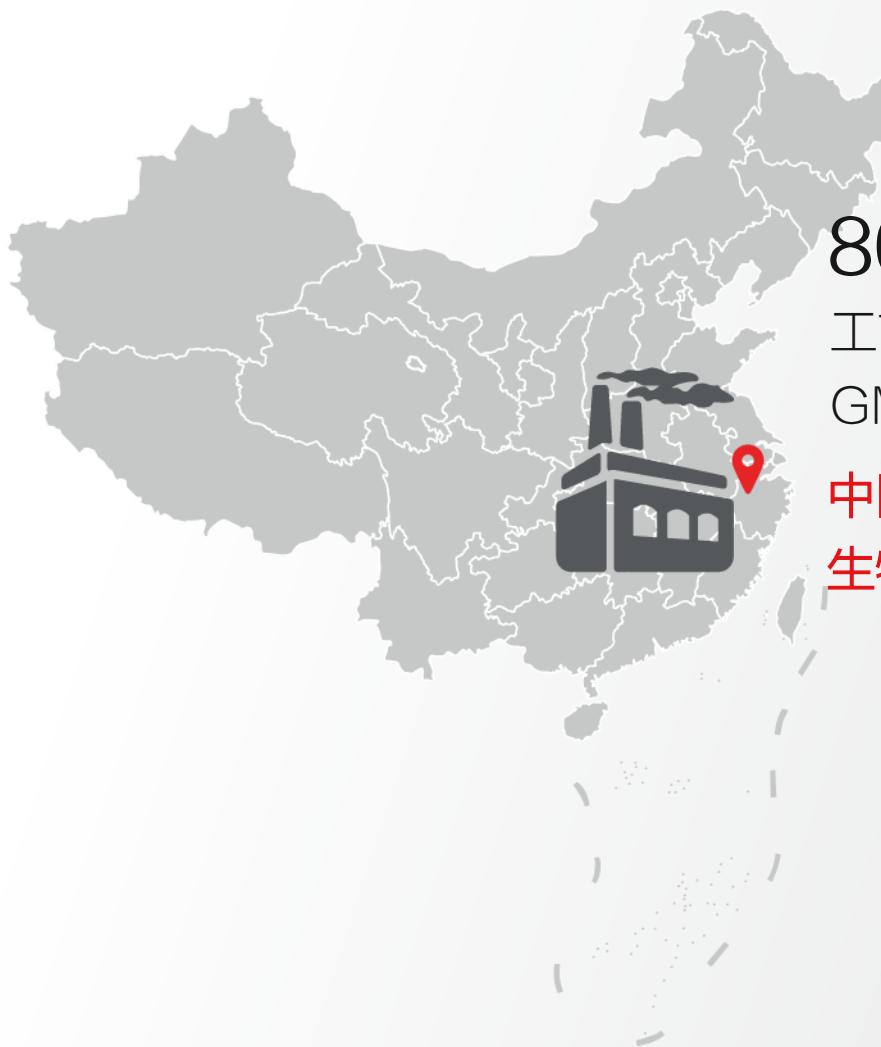
赛默飞工厂**同时拥有**生物药原液生产能力和无菌制剂灌装能力。



工厂址选在具有重要战略意义的城市——**中国杭州**，可以满足中国市场的需求。



生物制药公司进出中国市场的**双向沟通桥梁**，树立了全球质量标准。



80,000+m²

工艺开发实验室与
GMP 生产区域

中国杭州

生物药原液和制剂生产

杭州工厂的能力

生物药原液生产线

制剂实验室



临床规模

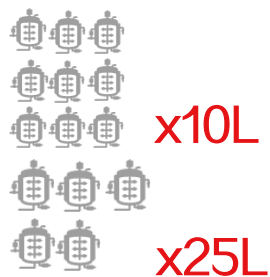


商业化规模 (IA 阶段)

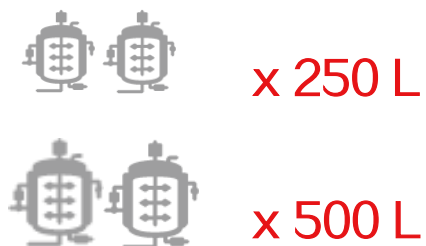


商业化规模 (IB 阶段)

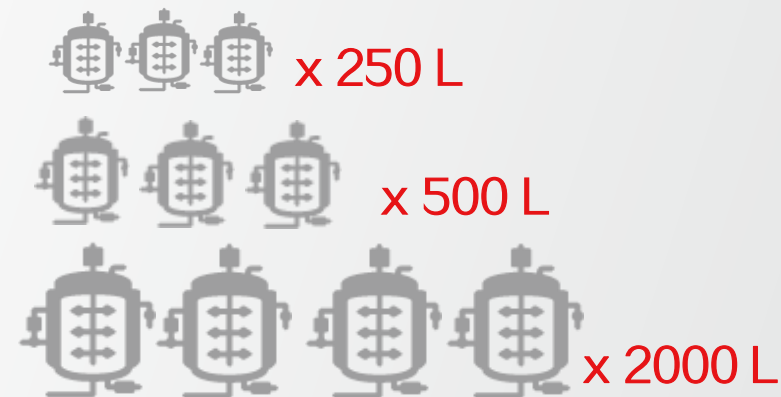
非 GMP



GMP

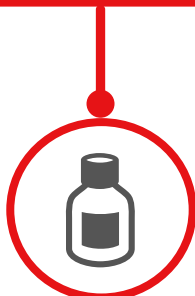


GMP



无菌制剂灌装线

西林瓶
2R-50R



预灌封注射器
1mL - 10mL



卡式瓶灌装
1.5mL - 10mL



冷冻干燥机
2x10m²
24K-46K 西林瓶 (6R-20R)



我们为自己的使命感到自豪
我们携手客户，让世界更健康，更清洁，更安全

您可至展位与我们继续交流！



**We take pride
in our Mission**

We enable our customers
to make the world healthier,
cleaner and safer

关注公众号获得更多资源

Thank you

